Über die Kondensation von Crotonaldehyd mit primären und sekundären Aminen und deren Salzen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde genehmigt von der Philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.

Von

Karl Roth

aus Lebus a. d. O.

Tag der Promotion: 31. Mai 1933
Tag der mündlichen Prüfung: 19. Januar 1933

Universitätsverlag von Robert Noske in Borna-Leipzig
1933

260

Referenten: Professor Dr. C. Mannich
Professor Dr. Schlenk

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Theoretischer Teil.

Beachtenswerte Versuche, den Crotonaldehyd mit Ammoniak oder Aminen zu basischen Produkten zu kondensieren, liegen bisher nur in beschränkter Anzahl vor. Combes[1]) erhielt aus Ammoniak und Crotonaldehyd bei — 20° eine basische, sirupartige Verbindung der Formel $C_8H_{16}ON_2$, die nicht näher untersucht worden ist und deren Einheitlichkeit keineswegs feststeht. Delépine[2]) erhitzte Ammoniak und Crotonaldehyd im geschlossenen Rohr auf 100° und gelangte zu einer kristallisierten Verbindung der Zusammensetzung $C_{12}H_{24}N_4$, die der Autor daher als Tricrotylidentetramin bezeichnete, ohne indes die Struktur aufgeklärt zu haben.

Einige Versuche stellten dann C. Mannich und Ph. Horkheimer[3]) an. Sie brachten Crotonaldehyd mit primären und sekundären aliphatischen Aminen unter verschiedenen Bedingungen zur Reaktion und „erhielten dabei basische Öle, die sich zum Teil im Vakuum destillieren ließen, aber ganz inkonstant siedeten und sich innerhalb weniger Tage harzartig verdickten". Diese Autoren beobachteten ferner, daß der Aldehyd auch mit Amin-Salzen reagiert. Er löst sich beim Schütteln mit einer schwach alkalisch gemachten konzentrierten Lösung von salzsaurem Dimethylamin oder Methylamin allmählich auf. Es gelang jedoch damals nicht, aus diesen Lösungen einheitliche Substanzen abzuscheiden.

In der vorliegenden Arbeit war zunächst die Aufgabe gestellt, die Beobachtungen von Mannich und Horkheimer

---

[1]) C. r. **96**, 1862 (1883).
[2]) C. r. **144**, 855; Bl. [4] **1**, 593 (1907).
[3]) Arch. d. Pharm. **264**, 167 (1926).

weiter zu verfolgen und nach Möglichkeit den Reaktionsverlauf aufzuklären.

Da die Autoren die Ansicht äußern, daß bei der Reaktion unter anderen Aminoaldehyde vielleicht entstünden, so sollte im weiteren Verlauf der Untersuchungen besonderes Augenmerk auf die Gewinnung dieser basischen Aldehyde gerichtet werden.

Es erwies sich als zweckmäßig, zunächst das System Crotonaldehyd-salzsaures Piperidin zu untersuchen, weil es nach einer Reihe von orientierenden Versuchen den Anschein hatte, daß die Aufarbeitung der mit Hilfe von Piperidin gewonnenen Reaktionsprodukte sich günstiger gestaltete als bei Verwendung von Dimethylamin.

Stellt man die konzentrierte wäßrige Lösung von salzsaurem Piperidin durch Zugabe einiger Tropfen Natronlauge auf pH = 7,5 ein, so wird beim Schütteln mit überschüssigem Crotonaldehyd annähernd die einem Molekül entsprechende Menge des letzteren von der wäßrigen Phase aufgenommen, wobei schwach saure Reaktion — etwa pH = 5 — eintritt.

Die Beachtung des pH ist deswegen nötig, weil bei stärker saurer Reaktion die Auflösung ausbleibt, während bei stärkerer Alkalität bald Dunkelfärbung und Verharzung unter gleichzeitiger Aufnahme weiterer Mengen des Aldehyds erfolgt.

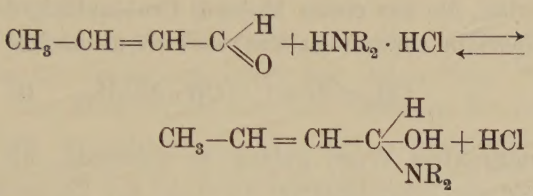
Da bei den zahlreichen Versuchen der Aldehyd stets im Verhältnis 1:1 aufgenommen wurde, konnten für die Reaktion zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

A. Der Aldehyd addiert das Aminsalz in 1,4-Stellung, wobei das anfangs entstehende Enol sich bis zum Gleichgewicht in einen Aminoaldehyd umwandelt:

$$CH_3-CH=CH-C\begin{matrix}H\\O\end{matrix} + HNR_2 \cdot HCl \rightleftharpoons$$

$$CH_3-\underset{\displaystyle NR_2 \cdot HCl}{CH}-CH=C\begin{matrix}H\\OH\end{matrix} \rightleftharpoons CH_3-\underset{\displaystyle NR_2 \cdot HCl}{CH}-CH_2-C\begin{matrix}H\\O\end{matrix}$$

B. Es bildet sich ein Aldehyd-Ammoniak:



Dieser Verlauf kann nur in recht beschränktem Maße stattfinden; da die Aldehydammoniake basische Eigenschaften kaum besitzen, müßte stark saure Reaktion eintreten, was, wie oben bereits erwähnt, nicht der Fall ist.

Nach den mitgeteilten Erfahrungen von C. Mannich und Ph. Horkheimer stand zu erwarten, daß die unmittelbare Isolierung der bei der Reaktion zwischen Crotonaldehyd und salzsaurem Piperidin entstandenen Produkte Schwierigkeiten bereiten würde.

In der Tat zeitigten dahingehende Versuche wenig erfreuliche Resultate. Es wurde z. B. versucht, das gebildete Salz durch vorsichtiges Einengen bei Zimmertemperatur zur Kristallisation zu bringen oder durch Zusatz von Alkohol und Äther aus der wäßrigen Lösung abzuscheiden. Im ersten Falle hinterblieb unter Abspaltung von Crotonaldehyd ein verharzter Rückstand, aus dem lediglich salzsaures Piperidin isoliert werden konnte. Im zweiten Falle wurde gleichfalls nur salzsaures Piperidin zurückgewonnen.

Offenbar handelt es sich um recht lockere Verbindungen aus Crotonaldehyd und salzsaurem Piperidin, die sehr leicht in die Ausgangsstoffe dissoziieren; auch dürften letztere mit den Reaktionsprodukten im Gleichgewicht stehen.

Bemühungen, direkt schwer lösliche Salze zu fällen, verliefen zunächst negativ; ebenso war es nicht möglich, aus der Lösung irgendwelche Neutralstoffe durch Aussalzen abzutrennen. Schließlich wurde im Goldchlorid ein Reagens gefunden, mit Hilfe dessen aus dem Reaktionsgemisch ein kristallisiertes Salz herausgeholt werden konnte, jedoch höchstens zu 10% der Theorie. Die

Analyse ergab, daß das Goldsalz einer sauerstofffreien Base, $C_9H_{15}N$, vorlag, die aus einem Molekül Crotonaldehyd und einem Molekül Piperidin entstanden war; ihre Struktur hat sich zu

$$CH_3-CH=C=CH-NC_5H_{10} \quad (I)$$

ergeben.

Auf indirektem Wege gelang es weiterhin, mit Hilfe von Semikarbazid ein kristallisiertes Produkt der Zusammensetzung $C_{10}H_{20}ON_4$ zu fassen. Da es deutlich basische Eigenschaften besaß, lag offenbar das Semikarbazon des nach Schema A erwarteten Aminoaldehydes

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH}}-CH_2-C\overset{H}{\underset{O}{\diagdown\!\!\diagup}} \quad (II)$$

vor.

Aus den angeführten Ergebnissen erhellt, daß bei der Reaktion mindestens zwei wohldefinierte Verbindungen entstehen, die aber nicht sehr beständig sind. Ihre kristallisierten Derivate, die vorstehend beschrieben wurden, waren gleichfalls so wenig widerstandsfähig, daß es nicht gelang, die ihnen zugrunde liegenden basischen Bestandteile abzuspalten. Für die endgültige Konstitutionsaufklärung mußten daher andere Wege beschritten werden.

Es erschien ratsam, die primären Produkte zunächst einmal zu hydrieren, um die vorhandenen ungesättigten Verbindungen in stabilere, gesättigte Formen überzuführen.

Daher wurde ein Ansatz zunächst katalytisch mit PtO_2 reduziert. Die Wasserstoffaufnahme ging zwar langsam vonstatten, es wurden aber annähernd zwei Moleküle Wasserstoff aufgenommen, bezogen auf die in Reaktion getretene Menge Crotonaldehyd.

Als Reduktionsprodukt wurde lediglich 1-Piperidino-butan

$$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-NC_5H_{10} \quad (III)$$

erhalten, und zwar in einer Ausbeute von rund 80%. Die Identität der bereits bekannten Base[4]) konnte durch Vergleich mit

[4]) Chem. Zentralbl. 1917 I, 85; Chem. Zentralbl. 1921 III, 333.

einem aus n-Butylbromid und Piperidin gewonnenen Präparat erhärtet werden.

Das Ergebnis dieser Hydrierung ist für die Ermittlung der Konstitution der fraglichen Basen nur mit größter Vorsicht zu verwerten. Wie oben bereits erwähnt, liegen in der Lösung von Crotonaldehyd in salzsaurem Piperidin offenbar Gleichgewichte zwischen den Ausgangsstoffen und den Reaktionsprodukten vor. Hydriert man eine solche Lösung, so wird zweifellos der Cotronaldehyd rasch in Butyraldehyd verwandelt; letzterer liefert aber, wenn man ihn bei Gegenwart von salzsaurem Piperidin hydriert, 1-Piperidino-butan, wie in einem besonderen Versuch dargetan wurde.

Durch Störung des Gleichgewichtes wird aus den ursprünglichen Reaktionsprodukten fortwährend Crotonaldehyd und Piperidin nachgeliefert werden, so daß man möglicherweise nur Butyraldehyd und Piperidin hydriert. Wenn also bei diesem Versuch in der Hauptsache 1-Piperidino-butan entsteht, so ist dieses Ergebnis der Reduktion für die Konstitution der ursprünglichen Produkte nicht beweisend. Insbesondere darf man daraus nicht schließen, daß bei der Reaktion zwischen Crotonaldehyd und salzsaurem Piperidin der Stickstoff hauptsächlich in C_1-Stellung tritt.

Die Bildung des 1-Piperidino-butans ist aber wohl zum Teil auf die dem oben beschriebenen Goldsalz zugrunde liegende Base

$$CH_3—CH=C=CH—NC_5H_{10} \qquad (I)$$

zurückzuführen.

Es wird sich Gelegenheit bieten, hierauf noch einmal zurückzukommen.

Da die katalytische Hydrierung keinen Aufschluß über die Aldehydbase, deren Anwesenheit aus dem erwähnten Semikarbazon gefolgert worden war, gab, wurde ein weiterer Ansatz sofort nach der Auflösung des Crotonaldehyds mit Natriumamalgam reduziert.

Bei dieser Art der Reduktion, durch die im allgemeinen doppelte Bindungen weniger leicht angegriffen werden, war eine Störung des Gleichgewichtes in dem oben angedeuteten Sinne nicht zu befürchten.

In der Tat ergab sich hierbei ein wesentlich anderes Bild. Das nach Beendigung der Reduktion in Freiheit gesetzte basische Öl enthielt etwa 20—25% unverändertes Piperidin. Ferner resultierten bei der Destillation folgende Fraktionen:

1. 170 bis 175°/760 mm = 5— 8%;
2. 118 bis 122°/ 20 mm = 18—20%;
3. 150 bis 160°/ 19 mm = 8—10%;
4. über 180°/ 19 mm = 15%;
5. Harz = 10—15%;

das sind mit Einschluß des Piperidins rund 85% des angewandten Materials.

Die Fraktion 1 war mit dem bei der katalytischen Hydrierung erhaltenen 1-Piperidino-butan identisch; es fiel allerdings auf, daß die Menge der Base in diesem Falle bedeutend geringer war.

Neue, wertvolle Aufschlüsse lieferte die nähere Untersuchung der Fraktion 2, die die Hauptfraktion darstellte:

Das bei 119—120° und 20 mm Druck siedende Öl wurde als 3-Piperidino-butanol-(1)

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2OH \qquad (IV)$$

identifiziert, eine Alkoholbase, die bereits früher von C. Mannich und Ph. Horkheimer[5]) auf einem anderen, weit umständlicheren Wege erhalten worden ist.

Die Fraktion 3 lieferte ein gut kristallisierendes bromwasserstoffsaures Salz, aus dessen Analyse für die zugehörige Base die Formel $C_{14}H_{28}N_2$ errechnet wurde. Für diese Bis-piperidino-Verbindung kamen zwei Möglichkeiten der Konstitution in Frage:

$$CH_3-CH_2-CH_2-CH\begin{matrix}NC_5H_{10}\\NC_5H_{10}\end{matrix} \qquad (Va)$$

und

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH}}-CH_2-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH_2}} \qquad (Vb)$$

[5]) l. c.

Um die Konstitution der Base sicherzustellen, wurde die Verbindung Va aus n-Butyraldehyd und zwei Molekülen Piperidin synthetisiert:

Sie liefert mit Säuren keine Salze, vielmehr resultieren infolge hydrolytischer Spaltung Salze des Piperidins. Bei der Vakuumdestillation wird dieses Bis-Piperidid unter Abgabe von einem Molekül Piperidin zersetzt, und es entsteht eine sauerstofffreie, einfach ungesättigte Base

$$CH_3{-}CH_2{-}CH_2{=}CH{-}NC_5H_{10} \quad \text{(VI)},$$

die aus je einem Molekül Butyraldehyd und Piperidin entstanden gedacht werden kann. Demgegenüber ließ sich die oben beschriebene Verbindung $C_{14}H_{28}N_2$ im Vakuum unzersetzt destillieren.

Hieraus geht indirekt hervor, daß die Fraktion 3 aus 1,3-Bis-piperidino-butan (Vb) besteht.

Die über 180° im Vakuum siedenden Anteile (Fraktion 4) ließen bei erneuter Destillation, die unter merklicher Zersetzung erfolgte, keine scharfe Fraktion erkennen, so daß von ihrer weiteren Aufarbeitung Abstand genommen werden mußte.

Die Isolierung der Verbindungen IV und Vb aus den Fraktionen 2 und 3, die beide am C_3-Atom einen Piperidin-Rest tragen, ist ein Beweis dafür, daß die Reaktion zwischen Piperidin-Salz und Crotonaldehyd, wie eingangs als möglich hingestellt worden ist, zum erheblichen Teil im Sinne der Gleichung

A. $$CH_3{-}CH{=}CH{-}C\begin{matrix}H\\ \diagdown\!\!\diagup\\ O\end{matrix} + HNC_5H_{10}\cdot HCl$$

$$= CH_3{-}\underset{\displaystyle NC_5H_{10}\cdot HCl}{\underset{|}{CH}}{-}CH_2{-}C\begin{matrix}H\\ \diagdown\!\!\diagup\\ O\end{matrix}$$

erfolgt.

Was das 1,3-Bis-piperidino-butan (Vb) betrifft, so läßt sich seine Bildung folgendermaßen erklären: Das bei der 1,4-Addition von salzsaurem Piperidin an Crotonaldehyd primär entstehende Enol

$$CH_3{-}\underset{\displaystyle NC_5H_{10}\cdot HCl}{\underset{|}{CH}}{-}CH{=}C\begin{matrix}H\\ \diagdown\\ OH\end{matrix}$$

reagiert mit einem weiteren Molekül Piperidin unter Bildung des ungesättigten Diamins unter Wasseraustritt:

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}\cdot HCl}{\underset{|}{CH}}-CH = \underset{\displaystyle NC_5H_{10}\cdot HCl}{\underset{|}{CH}} \qquad \text{(VII)}$$

Die Bildung des letzteren vollzieht sich möglicherweise schon in geringem Betrage bei annähernd neutraler Reaktion, vielleicht aber auch erst beim Eintragen des Natriumamalgams infolge lokal eintretender alkalischer Reaktion. Es ist einleuchtend, daß bei der Reduktion aus der ungesättigten Verbindung (VII) 1,3-Bis-piperidino-butan (Vb) hervorgeht.

Man könnte freilich auch an die intermediäre Bildung eines Aldehydammoniaks denken

C. $$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}\cdot HCl}{\underset{|}{CH}}-CH_2-C\begin{matrix}H\\ \diagdown\!\!\diagup\\ O\end{matrix} + HNC_5H_{10} \rightleftharpoons$$

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}\cdot HCl}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH\begin{matrix}OH\\ \diagdown\!\!\diagup\\ NC_5H_{10}\end{matrix} + HCl,$$

das bei der Reduktion dasselbe Endprodukt liefert.

Wenn man die Annahme macht, daß bereits beim Auflösen des Crotonaldehyds in der konzentrierten Lösung von salzsaurem Piperidin sich in geringem Maße das 1,3-Bis-piperidino-buten (Δ 1, 2) (VII) bildet, so läßt sich auch das Auftreten der oben bereits erwähnten Allen-Base (I), die aus dem Ansatz direkt mit Goldchlorid ausgefällt werden kann, erklären. Wie weiter unten gezeigt werden wird, und wie insbesondere von anderer Seite unternommene, aber noch nicht veröffentlichte Versuche am Zimtaldehyd[6]) ergaben, wird aus derartigen ungesättigten Diaminen der in 3-Stellung sitzende basische Rest sehr leicht abgespalten; aus dem 1,3-Bis-piperidino-buten entsteht dabei das 1-Piperidino-3-methyl-allen:

---

[6]) nach einer Privatmitteilung von C. Mannich und K. Handke.

D. $CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH}}-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH}}=CH \xrightarrow{-HNC_5H_{10}} CH_3-CH=C=\underset{\displaystyle C_5H_{10}N}{\underset{|}{CH}}$ (I)

Im Anschluß hieran wurden noch zwei andere Basen in den Kreis der Untersuchungen mit einbezogen, nämlich salzsaures Dimethylamin und Methylamin.

Das Ergebnis dieser Versuche deckte sich im allgemeinen mit den oben mitgeteilten Resultaten. Zwar gelang es nicht, die entsprechenden Semikarbazone rein darzustellen, jedoch führte die Reduktion zu analogen Produkten.

Hervorzuheben ist, daß auch hier als Hauptprodukte die Alkoholbasen erhalten wurden, und zwar 3-Dimethyl-amino-butanol-(1)

$$CH_3-\underset{\displaystyle N(CH_3)_2}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2OH \qquad \text{(VIII)}$$

und 3-Methylamino-butanol-(1)

$$CH_3-\underset{\displaystyle H-N-CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2OH \qquad \text{(IX)}$$

,

so daß das Verfahren für die Gewinnung dieser schwer zugänglichen Alkoholbasen [7]) praktischen Wert besitzen dürfte.

Das dem 1,3-Bis-piperidino-butan entsprechende 1,3-Bis-methylamino-butan

$$CH_3-\underset{\displaystyle H-N-CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-\underset{\displaystyle H-N-CH_3}{\underset{|}{CH_2}} \qquad \text{(X)}$$

wurde auf dem Wege über sein gut kristallisierendes Oxalat aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Nachdem durch diese Versuche ein Einblick in den Reaktionsverlauf zwischen Crotonaldehyd und den Salzen der Amine gewonnen worden war, erschien es angebracht, trotz der wenig günstigen Erfahrungen von Mannich und Horkheimer [8])

---

[7]) l. c. (s. Anm. 3)

[8]) l. c.

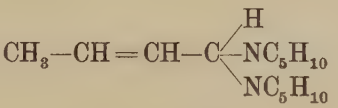
das Verhalten des Crotonaldehyds gegenüber den freien Basen erneut zu studieren. Aus naheliegenden Gründen beschränkte sich die Untersuchung auf das System Crotonaldehyd-Piperidin.

Es zeigte sich, daß auch die freie Base mit dem Aldehyd ohne nennenswerte Verharzung reagiert. Die Kondensation führt besonders dann zu einem in der Kälte stabilen Produkt, wenn man die Ausgangsstoffe im Verhältnis 2:1 anwendet. Hierbei spaltet sich Wasser ab und man erhält ein dickflüssiges Öl, das ein Molekül Brom addiert, und dem auf Grund der Analyse die Bruttoformel

$$C_{14}H_{26}N_2$$

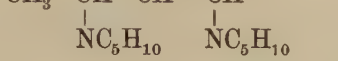
zukommt. Es wurde natürlich versucht, diese Base in ein kristallines Salz überzuführen — jedoch ohne Erfolg.

Die Frage nach der Konstitution dieser Verbindung, für die die Formeln



$$CH_3-CH=CH-C(H)(NC_5H_{10})(NC_5H_{10}) \qquad \text{(VII a)}$$

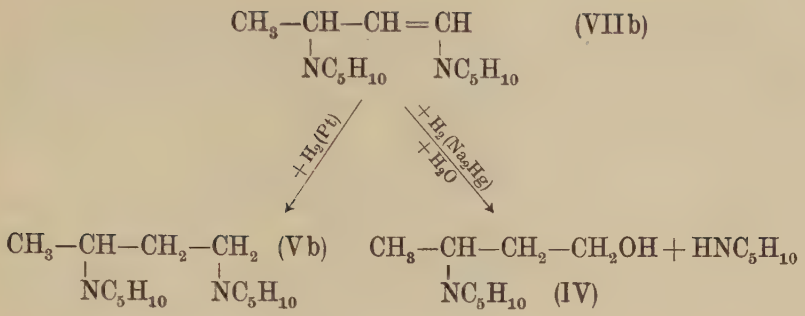
und



$$CH_3-CH(NC_5H_{10})-CH=CH(NC_5H_{10}) \qquad \text{(VII b)}$$

in Erwägung zu ziehen sind, konnte auf Grund des Reduktionsverlaufes im Sinne der Formel (VII b) entschieden werden:

Die katalytische Hydrierung der Base in Methanol führte nämlich in fast theoretischer Ausbeute zu 1,3-Bis-piperidino-butan (V b). Die Reduktion einer konzentrierten salzsauren Lösung der Base mittels Natriumamalgam lieferte als Hauptprodukt 25% 3-Piperidino-butanol-(1) und eine geringe Menge 1,3-Bis-piperidino-butan neben Piperidin und einer höher siedenden, uneinheitlichen Fraktion:



Es ist verständlich, daß bei der Reduktion mittels Natriumamalgam in dem wäßrig-sauren Medium der endständige Piperidin-Rest zum größten Teil abgespalten wird.

Bei dem Versuch, das 1,3-Bis-piperidino-buten (Δ 1,2) (VII b) im Vakuum zu destillieren, trat Zersetzung ein. Ich erhielt ein Gemisch aus Piperidin und einer bei etwa 95° im Vakuum siedenden Fraktion.

Diese Fraktion, die sich durch Rektifikation rein gewinnen ließ, lieferte ein Goldsalz, das mit dem früher erwähnten Goldsalz, $C_9H_{15}N \cdot AuCl_3 \cdot HCl$, übereinstimmte.

Für die dem Salz zugrunde liegende Base wurde bereits oben die Formel

$$CH_3—CH=C=CH—NC_5H_{10} \quad (Ia)$$

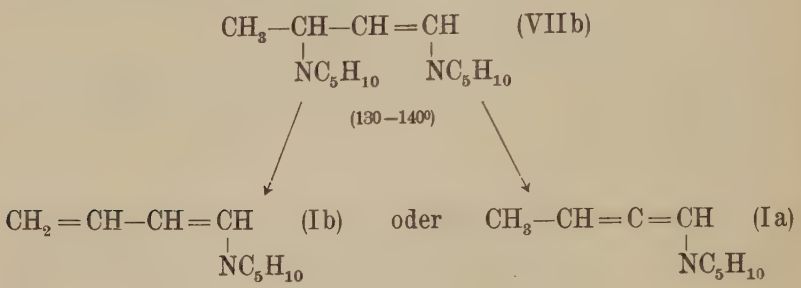
angegeben, obwohl auch die Formel

$$CH_2=CH—CH=CH—NC_5H_{10} \quad (Ib)$$

zu erwägen ist.

Die Aufklärung der Konstitution dieser interessanten Verbindung bereitete hinsichtlich der Haftstelle des Stickstoffs keine Schwierigkeiten: Mit verdünnter Salzsäure trat schon in der Kälte Spaltung in salzsaures Piperidin und Crotonaldehyd ein, der als Crotonaldimethon identifiziert wurde. Bei der katalytischen Hydrierung nahm die Base zwei Moleküle Wasserstoff auf, und es entstand in guter Ausbeute 1-Piperidino-butan.

Hiernach ist die Endständigkeit des Piperidin-Restes nicht zu bezweifeln, und die Bildung der Fraktion 95° durch thermische Zersetzung der ursprünglichen Bis-piperidino-Base (VII b) läßt sich folgendermaßen formulieren:



Während also in der Bis-Piperidino-Base (VII b) bei der oben erwähnten Reduktion durch Natriumamalgam der endständige Piperidin-Rest leicht hydrolytisch abgespalten wird, bleibt beim Erhitzen die Bindung zwischen dem Endkohlenstoff und dem Stickstoff bestehen, und statt dessen wird der am C-Atom „drei" haftende Piperindin-Rest abgespalten, wobei das sehr empfindliche Allen entsteht.

Wenn der Allen-Formel (I a) hier der Vorzug gegeben wird, so ist dafür 1. der verhältnismäßig hohe Siedepunkt, 2. die leichte Spaltung in Crotonaldehyd (nicht Vinylacetaldehyd!) maßgebend, 3. daß nach den oben angedeuteten, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen beim Zimtaldehyd der Reaktionsverlauf ganz ähnlich ist; bei diesem kommen naturgemäß konjugierte Doppelbindungen nicht in Frage, sondern nur die Formulierung als Allen-Derivat.

Praktischer Teil.

Kondensation von Crotonaldehyd mit einer konzentrierten Lösung von salzsaurem Piperidin.

Die Lösung von 121,5 g (1 Mol) salzsaurem Piperidin in 80 g Wasser wird durch einige Tropfen 10%iger Kalilauge auf pH = 7,5 eingestellt[9]) und nach Zugabe von 70 g (1 Mol) frisch destilliertem Crotonaldehyd auf der Maschine geschüttelt. Nach 3—4 Stunden ist der Crotonaldehyd zu etwa 95% von der wäßrigen Phase aufgenommen, und die Lösung ist gelb bis goldgelb gefärbt.

Bei längerem Stehen vertieft sich die Farbe; zugleich scheiden sich Harze ab.

Der Ansatz wird sofort nach der Auflösung des Aldehydes zu den folgenden Versuchen verwendet.

Goldsalz: $C_9H_{15}N \cdot H\,Au\,Cl_4$.

Die Mischung von 1,5 g des Ansatzes und 4 g 25%iger Salzsäure wird auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit 15%iger Goldchlorid-Lösung versetzt, bis keine Trübung mehr eintritt. Das Goldsalz scheidet sich ölig ab und wird durch Reiben mit dem Glasstab fest.

Nach dem Umkristallisieren aus 15%iger Salzsäure stellt es große gelbe Prismen dar, die bei 91° schmelzen und sich leicht in Alkohol und Azeton lösen.

---

[9]) Hierzu eignet sich gut der B.D.H.-Indikator (The British Drug Houses Ltd. London).

Die Ausbeute beträgt etwa 10%, bezogen auf die in Reaktion getretene Menge Crotonaldehyd.

4,702 mg Subst.: 3,935 mg CO_2, 1,450 mg H_2O.
4,702 mg Subst.: 1,972 mg Au.
12,485 mg Subst.: 5,185 mg Au.

$C_9H_{16}NCl_4Au$ (477,16):

Ber.: 22,64 C; 3,38 H; 41,33 Au.
Gef.: 22,8 C; 3,4 H; 41,9 Au.
41,5 Au.

Semicarbazon des 3-Piperidino-butyraldehyds.

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH=N-NH-CO-NH_2$$

Der aus 30,4 g (1/4 Mol) salzsaurem Piperidin und 17,5 g (1/4 Mol) Crotonaldehyd bereitete Ansatz wird unter Kühlung durch Eiswasser mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von 28 g (1/4 Mol) salzsaurem Semikarbazid und 68 g (1/2 Mol) Natriumazetat gemischt. Es scheiden sich sofort weiße Blättchen von Crotonaldehyd-Semicarbazon (Smp. 195°) aus, die abgesaugt werden. Die Ausbeute an diesem Semicarbazon entspricht etwa 8% unverändertem Crotonaldehyd.

Die Lösung wird nach 24stündigem Stehen mit 50%iger Kalilauge alkalisch gemacht, mit Kaliumkarbonat gesättigt und dreimal mit je 80 ccm Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigester-Auszüge werden nach dem Trocknen über Kaliumkarbonat in einer Schale verdunstet. Es hinterbleiben große, derbe Kristalle, die scharf abgesaugt werden und nach dem Waschen mit Essigester und Wasser bei 120° schmelzen.

Die Ausbeute beträgt 13 g; das sind rund 25% der Theorie, bezogen auf die in Reaktion getretene Menge Crotonaldehyd.

Das Semikarbazon reagiert gegen Lackmus alkalisch. Es löst sich leicht in Alkohol und Azeton, schwerer in kaltem Wasser,

Essigester und Benzol. Aus der salzsauren Lösung wird es durch Kalilauge wieder abgeschieden.

Die Substanz ist gegen Wasser — zumal in der Wärme — ziemlich empfindlich.

Sie kristallisiert mit organischen Lösungsmitteln und gibt diese selbst im Vakuum erst bei höheren Temperaturen unter gleichzeitiger schwacher Zersetzung wieder ab.

Sie bildet, mehrfach aus Wasser umkristallisiert, farblose, sechskantige Säulen, die bei 116—117° schmelzen und nach 1½stündigem Trocknen im Vakuum bei 100° nur 1% Gewichtsverlust aufweisen.

0,1256 g Subst.: 0,2593 g CO_2; 0,1022 g H_2O.
0,1137 g Subst.: 26,2 ccm N (24°; 757 mm).
0,1223 g Subst.: 27,6 ccm N (21°; 763 mm).

$C_{10}H_{20}ON_4$ (212,19):

Ber.: 56,55 C; 9,50 H; 26,41 N.
Gef.: 56,3 C; 9,1 H; 26,4 N.
26,3 N.

Katalytische Hydrierung mit Platinoxyd.

Ein aus 12,2 g ($^1/_{10}$ Mol) salzsaurem Piperidin und 7 g ($^1/_{10}$ Mol) Crotonaldehyd bereiteter Ansatz wird nach Zugabe von Platinoxyd in der Ente bei 25—30° geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt langsam und kommt nach 40 Stunden zum Stillstand. Bis dahin sind $1^2/_3$ Mol. Wasserstoff aufgenommen, bezogen auf die angewandte Menge Crotonaldehyd. Die fast farblose Lösung wird darauf mit Kaliumhydroxyd nahezu gesättigt. Es scheidet sich ein basisches Öl ab, das in Äther aufgenommen wird. Nach dem Verdunsten des Äthers siedet der Rückstand rein bei 174—175° und 760 mm Druck. Die Base ist 1-Piperidino-butan, wie sich unter anderem aus dem Schmelzpunkt des bromwasserstoffsauren Salzes (224°) und dem Mischschmelzpunkt mit einem synthetischen Präparat (223—224°) ergibt.

Die Ausbeute beträgt 80%; 20% des Öles verharzen bei der Destillation.

Bromwasserstoffsaures 1-Piperidino-butan:

Die Mischung von 0,3 g der Base mit 2 ccm absolutem Alkohol wird mit konzentrierter wäßriger Bromwasserstoffsäure neutralisiert und mit absolutem Äther bis zur eben eintretenden Trübung versetzt. Nach 24stündigem Stehen unter Äther hat sich das Salz in Form langer farbloser Nadeln abgeschieden. Es ist in Wasser und absolutem Alkohol sehr leicht löslich und schmilzt, aus Azeton + Äther umkristallisiert bei 224°.

0,1100 g Subst.: 0,1975 g CO_2; 0,0898 g H_2O.

$C_9H_{20}N$ Br (222,08):

Ber.: 48,63 C; 9,08 H.
Gef.: 48,9 C; 9,1 H.

1-Piperidino-butan aus n-Butylbromid und Piperidin:

17 g ($^1/_5$ Mol) Piperidin werden zu 14 g ($^1/_{10}$ Mol) n-Butylbromid gegeben; unter starker Erwärmung erstarrt die Lösung zu weißen Kristallen. Nach 24stündigem Stehen saugt man von dem nicht in Reaktion getretenen flüssigen Anteil ab, setzt die Basen durch Kalilauge in Freiheit und nimmt sie in Äther auf. Bei der Destillation des Ätherrückstandes erhält man 10 g 1-Piperidinobutan. Die Ausbeute läßt sich durch Digerieren des Ansatzes auf dem Wasserbad leicht erhöhen. Die Base siedet rein bei 175° und 760 mm Druck. Ihr bromwasserstoffsaures Salz schmilzt bei 224 bis 225° und ist mit dem vorstehend beschriebenen identisch.

1-Piperidino-butan aus Butyraldehyd und salzsaurem Piperidin:

Die konzentrierte wäßrige Lösung von 12,1 g ($^1/_{10}$ Mol) salzsaurem Piperidin wird mit Platinoxyd versetzt und unter allmählicher Zugabe von 7,2 g ($^1/_{10}$ Mol) Butyraldehyd in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 30 Stunden sind etwa $^3/_4$ Mol

Wasserstoff aufgenommen, und der Aldehyd ist zum größten Teil in Lösung gegangen. Nach Abtrennung des unveränderten Butyraldehyds wird alkalisch gemacht und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Verdunsten des Äthers erhält man 10 g 1-Piperidinobutan, das sind rund 70% der Theorie.

Reduktion mit Natriumamalgam.

Der aus 121,5 g (1 Mol) salzsaurem Piperidin und 70 g (1 Mol) Crotonaldehyd bereitete Ansatz wird ohne vorherige Entfernung des nicht in Reaktion getretenen Aldehyds mit 160 g Natrium in Form von 5%igem Amalgam reduziert. Während der Reduktion wird die Lösung durch Zugabe 25%iger Salzsäure stets kongosauer und die Temperatur unter $+10^0$ gehalten. Nachdem alles Natriumamalgam eingetragen ist, wird die schwach gelbgefärbte Lösung mit Kaliumhydroxyd bis zur alkalischen Reaktion, ferner mit Kaliumkarbonat bis zur Sättigung versetzt. Das abgeschiedene basische Öl wird in Äther aufgenommen; darauf wird noch fünfmal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden über Kaliumkarbonat getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers verbleiben rund 130 g braunrot gefärbtes Öl; das sind 85% des angewandten Materials.

Das basische Produkt läßt sich bei der Destillation in folgende Fraktionen aufteilen:

Vorlauf: bis 130°/760 mm = 28%;
Fraktion 1: 165 bis 175°/760 mm = 8%;
„ 2: 118 bis 122°/ 20 mm = 23%;
„ 3: 150 bis 160°/ 19 mm = 10%;
„ 4: über 180°/ 19 mm = 16%;
Harz = 15%.

Der Vorlauf besteht aus Piperidin. Die Fraktion 1 enthält 1-Piperidino-butan

$$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—NC_5H_{10},$$

die Fraktion 2

3-Piperidino-butanol-(1)

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2-OH$$

,

die Fraktion 3

1,3-Bis-piperidino-butan

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH_2}}-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH_2}}-CH_2$$

,

während die Fraktion 4 uneinheitlich ist und nicht aufgeklärt wurde.

Über die Identifizierung dieser Stoffe und ihre bestmögliche Gewinnung wird nachstehend berichtet.

3-Piperidino-butanol-(1).

$$CH_3-\underset{\displaystyle NC_5H_{10}}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2OH$$

Zu einer Lösung von 121,5 g (1 Mol) salzsaurem Piperidin in 700 ccm Wasser, die durch Zugabe einiger ccm n/10 Kalilauge auf pH = 7,5 eingestellt ist, gibt man 70 g (1 Mol) Crotonaldehyd, der sich nach mehrmaligem Umschütteln fast vollständig darin löst. Der Ansatz wird nach 48stündigem Stehen mit 100 g Natrium in Form von 5%igem Amalgam reduziert, wobei die Lösung durch Zugabe von 25%iger Salzsäure stets kongosauer und die Temperatur durch eine Kältemischung unter + 10° gehalten wird. Nach Abtrennung des Quecksilbers engt man die schwach gelb gefärbte Flüssigkeit im Vakuum bei 40—45° Badtemperatur auf etwa $^1/_3$ ihres Volumens ein. Der vom ausgeschiedenen Kochsalz abgetrennte Rückstand wird mit 50%iger Kalilauge alkalisch gemacht und nach Zusatz von 100—150 g festem Kali 5—6 mal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge werden über Kaliumkarbonat getrocknet. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels hinter-

bleiben 120—125 g eines ziemlich dickflüssigen, stark basisch riechenden Öles.

Das Produkt liefert bei der Destillation unter 18 mm Druck einen Vorlauf zwischen 50 und 85° (= 25%), eine Hauptfraktion zwischen 115 und 130° (= 45%) und einen Nachlauf zwischen 130 und 165° (= 15%). Der Rest bleibt als basisches Harz zurück, das sich zum größten Teil in Salzsäure löst.

Aus der Hauptfraktion erhält man die Alkoholbase nach der Rektifizierung als ein zwischen 118 und 120° (20 mm) siedendes, in Wasser unlösliches Öl. Die Ausbeute beträgt bis gegen 35% der Theorie. Die Base wurde bereits von C. Mannich und Ph. Horkheimer[10]) gewonnen und näher beschrieben; sie konnte durch das Jodmethylat (Smp. 110°) und die Benzoylverbindung identifiziert werden.

Salzsaures Salz des Benzoesäureesters:

Zu einer Mischung von 1,5 g Base mit 10 ccm Chloroform gibt man unter Kühlung eine solche von 1,7 g Benzoylchlorid mit 5 ccm Chloroform, läßt über Nacht stehen, und kristallisiert den nach dem Absaugen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand aus einer Mischung von einem Teil Azeton und zwei Teilen Essigester um. Die Substanz schmilzt dann bei 158°. Mannich und Horkheimer fanden aus trockenem Azeton 159°. Die Ausbeute beträgt etwa 90%.

3,152 mg Subst.: 0,378 mg Cl.

$C_{16}H_{24}O_2NCl$ (297,65):

Ber.: 11,91 Cl.
Gef.: 12,0 Cl.

Salzsaures Salz des p-Nitrobenzoesäureesters:

Die Mischung von 1,5 g Alkoholbase mit 10 ccm Chloroform wird unter Kühlung mit einer Lösung von 2 g p-Nitrobenzoylchlorid in 10 ccm Chloroform versetzt. Nach dem Stehen über

---

[10]) l. c.

Nacht wird das Lösungsmittel abgesaugt, und der Rückstand nach dem Anreiben mit trockenem Äther aus Azeton umkristallisiert. Man erhält dann in 85%iger Ausbeute weiße Nadeln, die sich nicht in Essigester, schwer in Azeton, leicht in Wasser und Alkohol lösen und bei 177° schmelzen.

5,029 mg Subst.: 10,350 mg CO_2; 3,09 mg H_2O.
0,1073 g Subst.: 3,09 ccm n/10 $AgNO_3$ (Indikator K_2CrO_4).
$C_{16}H_{23}O_4N_2Cl$ (342,65):
Ber.: 56,03 C; 6,76 H; 10,35 Cl.
Gef.: 56,1 C; 6,9 H; 10,2 Cl.

1-Piperidino-butan.

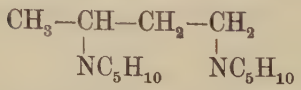
$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—NC_5H_{10}$

Die aus dem oben beschriebenen konzentrierten Ansatz von salzsaurem Piperidin und Crotonaldehyd durch Reduktion mit Natriumamalgam erhaltene Fraktion 1 färbt sich beim Stehen gelb. Sie läßt sich durch wiederholte Destillation nicht von einer Verunreinigung durch eine ungesättigte Base — vermutlich handelt es sich hierbei um das von E. Margotte[11]) dargestellte 1-Piperidino-buten (△2,3) — trennen. Man hydriert die Fraktion mit Platinoxyd als Katalysator; die Wasserstoffaufnahme erfolgt sehr schnell und kommt zum Stillstand, wenn etwa $^1/_3$ Mol. aufgenommen ist. Das Hydrierungsprodukt siedet fast quantitativ zwischen 174 und 175° und bildet eine farblose, leicht flüchtige Base. Ein daraus gewonnenes Pikrat schmilzt bei 131° und entspricht somit den für pikrinsaures 1-Piperidino-butan gemachten Angaben[12]). Das bromwasserstoffsaure Salz ist mit dem früher erwähnten synthetischen Präparat identisch. Die Ausbeute beträgt gegen 8% der Theorie.

Aus einem verdünnten Ansatz von salzsaurem Piperidin und Crotonaldehyd, wie er für die Gewinnung der Fraktionen 2 und 3 geeigneter ist, wird die Base nur in Spuren erhalten.

[11]) E. Margotte, Diss. Berlin 1930.
[12]) Chem. Zentralbl. 1917, I, 85; Chem. Zentralbl. 1921 III, 333.

1,3-Bis-piperidino-butan.



Unterwirft man den bei der Darstellung von 3-Piperidino-butanol-(1) anfallenden Nachlauf einer zweimaligen Rektifikation, so erhält man die Base als ein bei 150—152° (16 mm) unzersetzt siedendes, schwach gelb gefärbtes und eigentümlich basisch riechendes, dickes Öl, das mit Wasser nicht mischbar ist, von Säuren dagegen leicht gelöst wird. Die Verbindung ist zu 10 bis 12% in dem aus einer verdünnten Lösung von salzsaurem Piperidin und Crotonaldehyd gewonnenen Ausgangsprodukt enthalten.

Neutrales bromwasserstoffsaures Salz:

1 g Base wird in 4 ccm Azeton gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit höchst konzentriertem wäßrigen Bromwasserstoff neutralisiert. Nach einigem Stehen saugt man die abgeschiedenen Kristalle ab; sie schmelzen, aus einer Mischung von einem Teil Alkohol und zwei Teilen Azeton umkristallisiert, bei 272—276° und bilden große glänzende Prismen, die von Alkohol und Chloroform leicht, von Azeton und Essigester praktisch nicht gelöst werden.

4,671 mg Subst.: 7,455 mg CO_2; 3,260 mg H_2O.
3,478 mg Subst.: 1,460 mg Br.
$C_{14}H_{30}N_2Br_2$ (386,08):
Ber.: 43,51 C; 7,83 H; 41,40 Br.
Gef.: 43,5 C; 7,8 H; 41,9 Br.

Mono-Pikrat:

Die Mischung von 0,5 g Base mit einem ccm absoluten Alkohols wird mit der berechneten Menge einer warm gesättigten alkoholischen Pikrinsäure-Lösung versetzt. Das abgeschiedene Pikrat wird beim Stehen in der Kälte fest. Aus Azeton umkristallisiert, bildet es gelbe Nädelchen, die ziemlich leicht von

Azeton, schwerer von Alkohol und Wasser aufgenommen werden, und bei 217—218° unter Zersetzung schmelzen.

0,1188 g Subst.: 15,8 ccm N (20°; 767 mm).

$C_{20}H_{31}N_5O_7$ (453,28):

Ber.: 15,45 N.

Gef.: 15,6 N.

1,1-Bis-piperidino-butan.

$$CH_3—CH_2—CH_2—CH\begin{matrix}NC_5H_{10}\\NC_5H_{10}\end{matrix}$$

Zu 8,5 g ($^1/_{10}$ Mol) Piperidin, in dem 3 g Kaliumkarbonat suspendiert sind, gibt man unter Kühlung allmählich 3,6 g ($^1/_{20}$ Mol) frisch destillierten Butyraldehyd, so daß die Temperatur 40° nicht überschreitet; die Mischung trübt sich sofort unter Wasserausscheidung. Nach zwei bis drei Stunden ist die Kondensation beendet. Das klare Produkt wird erwärmt abfiltriert; es stellt ein dickes, hellgelbes, in Wasser unlösliches Öl dar, das in der Kälte beständig ist, aber bei der Destillation Zersetzung erleidet.

Die Verbindung wird durch Säuren zerlegt. Man erhält Salze des Piperidins, z. B. mit wäßrigem Bromwasserstoff das bromwasserstoffsaure Salz (Schmelz- und Mischschmelzpunkt 232 bis 235°).

1-Piperidino-buten (△ 1,2).

$$CH_3—CH_2—CH=CH—NC_5H_{10}$$

10 g 1,1-Bis-piperidino-butan werden im Vakuum destilliert. Bei 85—95° Badtemperatur tritt Zersetzung ein, und es resultieren unter 11 mm Druck folgende Fraktionen:

1. 45 bis 60° (= 2 g);
2. 60 bis 65° (= 7,5 g);

Harz (= 0,5 g).

Fraktion 1 besteht aus Piperidin (Kp 105—108°) und Fraktion 2 liefert neben weiteren 2 g Piperidin rund 4,5 g 1-Piperidino-buten (Δ 1,2); die Ausbeute beträgt somit 70—75% der Theorie.

Die Base siedet rein bei 70—71° und 12 mm Druck, ist unlöslich in Wasser und färbt sich beim Stehen an der Luft dunkel. Sie ist bei gewöhnlichem Druck nicht destillierbar, ab 150° tritt Zersetzung ein. Sie entfärbt Brom-Lösung und reduziert $KMnO_4$.

0,1044 g Subst.: 9,20 ccm N (19°; 756 mm).

$C_9H_{17}N$ (139,14):

Ber.: 10,07 N.
Gef.: 10,2 N.

Titration:

0,3490 g Substanz, mit 5 ccm Wasser angeschüttelt, gebrauchen zur Neutralisation 2,45 ccm n/Salzsäure, Methylrot als Indikator (berechnet 2,51 ccm); demnach beträgt das Äquivalentgewicht 142,3 (berechnet 139,1).

Die Verbindung liefert kein Salz. Mit verdünnter Salzsäure tritt deutlicher Geruch nach Butyraldehyd auf; beim Eindampfen hinterbleibt salzsaures Piperidin in der theoretisch erwarteten Menge (Smp. 237°).

Katalytische Hydrierung:

2 g der frisch destillierten Base werden mit 2 ccm absolutem Alkohol gemischt und nach Zusatz von Platinoxyd in der Ente geschüttelt. Innerhalb von 2 Stunden wird annähernd 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wird mit konzentrierter wäßriger Bromwasserstoffsäure neutralisiert und unter Äther stehen gelassen. Es scheiden sich Nadeln von bromwasserstoffsaurem 1-Piperidino-butan ab, die nach dem Umkristallisieren einen Schmelz- und Mischschmelzpunkt von 220—224° besitzen. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ.

Kondensation von Crotonaldehyd mit salzsaurem Dimethylamin.

3-Dimethylamino-butanol-(1).

$$CH_3—CH(N(CH_3)_2)—CH_2—CH_2OH$$

Die Lösung von 81,5 g (1 Mol) reinem salzsaurem Dimethylamin in 700 g Wasser wird durch Zugabe von n/10 Kalilauge auf pH = 7,5 eingestellt und nach dem Versetzen mit 70 g (1 Mol) Crotonaldehyd zwei Tage lang gut verschlossen stehen gelassen. Die Reduktion und Aufarbeitung des Ansatzes geschieht nach dem bei der Gewinnung von 3-Piperidino-butanol-(1) beschriebenen Verfahren. Man erhält dann gegen 70 g (= 60% des angewandten Materials) eines ziemlich dünnflüssigen, basischen Öles, das bei der Destillation unter 20 mm Druck zu 50% zwischen 75 und 95° siedet. Die Fraktion besteht zum größten Teil aus der Alkoholbase, deren Ausbeute somit etwa 35% beträgt.

Während ein nennenswerter Vorlauf nicht festgestellt werden kann, gehen zwischen 100 und 130° noch weitere 35% des Kondensationsproduktes über; sie waren uneinheitlich und wurden nicht näher untersucht.

Die Alkoholbase siedet bei 81°/20 mm; sie färbt sich beim Stehen schwach gelb.

0,1790 g Subst.: 18,35 ccm N (19°; 760 mm).
$C_6H_{15}ON$ (117,13):
Ber.: 11,96 N.
Gef.: 12,0 N.

Zur Identifizierung wurde das salzsaure Salz des Benzoesäureesters hergestellt; es schmilzt bei 105°, stimmt demnach mit den von Mannich und Horkheimer[13]) gemachten Angaben überein.

[13]) l. c.

Salzsaures Salz des p-Nitrobenzoesäureesters:

Zu einer Mischung von 1,75 g Alkoholbase mit 10 ccm Chloroform gibt man eine Lösung von 3 g p-Nitrobenzoylchlorid in 10 ccm Chloroform. Nach dem Stehen über Nacht wird das Lösungsmittel abgesaugt und der Rückstand aus einer Mischung von 10 Teilen Azeton und einem Teil Alkohol umkristallisiert. Das Salz ist leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Azeton löslich und schmilzt bei 171°.

0,1180 g Subst.: 8,7 ccm N (18°; 761 mm).

$C_{13}H_{19}O_4N_2Cl$ (302,62):

Ber.: 9,26 N.

Gef.: 9,2 N.

Kondensation von Crotonaldehyd mit salzsaurem Methylamin.

3-Methylamino-butanol-(1).

$$CH_3-\underset{\displaystyle NHCH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_2OH$$

Die Lösung von 65,6 g (1 Mol) reinem salzsaurem Methylamin in 40 g Wasser wird durch n/10 Kalilauge auf pH = 7,5 eingestellt und nach Zugabe von 35 g (½ Mol) Crotonaldehyd kräftig geschüttelt. Der Ansatz wird nach der Auflösung des Aldehyds in derselben Weise reduziert und aufgearbeitet, wie bei der Kondensation mit salzsaurem Piperidin (in konzentrierter Lösung!) angegeben ist.

Die Ausbeute an basischem Öl beträgt 25—30 g. Bei der Destillation erhält man

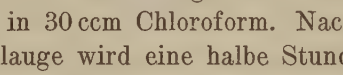
einen Vorlauf . . . . bis 75° (20 mm) = 15%,
die Hauptfraktion . . 75— 90° (15 mm) = 30%
und einen Nachlauf . . 100—160° (15 mm) = 25—30%.

Der Vorlauf wird weiter unten beschrieben; der Nachlauf, ein dickes gelbes Öl, ließ nach der Rektifikation eine bei 155 bis

158° (15 mm) siedende Fraktion erkennen; es gelang jedoch nicht, diese in ein kristallisiertes Derivat überzuführen.

Die Hauptfraktion besteht zum größten Teil aus 3-Methylamino-butanol-(1). Die Alkoholbase siedet rein bei 81—82° (13 mm); der Siedepunkt weicht nicht unerheblich von dem durch C. Mannich und Ph. Horkheimer[14]) beobachteten (65°/14 mm) ab, konnte aber durch Angaben E. Margottes[15]) bestätigt werden.

Bis-p-Nitrobenzoylverbindung des 3-Methylamino-butanols-(1):



Zu einer Mischung von 1,5 g Alkoholbase und 30 ccm Chloroform gibt man unter Kühlung eine Lösung von 8,5 g p-Nitrobenzoylchlorid in 30 ccm Chloroform. Nach Zusatz von 100 ccm 7,5%iger Kalilauge wird eine halbe Stunde kräftig geschüttelt. Nach dem Abtrennen der wäßrigen Schicht läßt man das Chloroform verdunsten und trocknet den Rückstand, der beim Reiben fest wird, auf Ton. Nach dem Umlösen aus Essigester erhält man schwach gelb gefärbte Nadeln, die bei 132° schmelzen.

Sie lösen sich leicht in Azeton, schwerer in Methanol und absolutem Alkohol. Ausbeute: 3,5 g.

0,1176 g Subst.: 0,2442 g CO_2; 0,0510 g H_2O.

0,1420 g Subst.: 13,00 ccm N (22°; 763 mm).

$C_{19}H_{19}O_7N_3$ (401,17):

Ber.: 56,83 C; 4,77 H; 10,48 N.

Gef.: 56,6 C; 4,8 H; 10,6 N.

---

[14]) l. c.

[15]) Privatmitteilung.

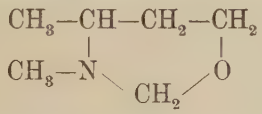
1-Methylamino-butan[16]).

$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—NHCH_3$

Die leichtflüchtige Base gewinnt man aus dem vorstehend beschriebenen Rohkondensationsprodukt, in dem sie zu 5—8% enthalten ist, wenn man den Vorlauf bei gewöhnlichem Druck sorgfältig fraktioniert. Sie siedet bei 89—90°. Das Pikrat schmilzt bei 115°. Der Schmelzpunkt des Platin-Doppelsalzes wurde gegen 190° gefunden.

5,377 mg Subst.: 4,115 mg CO_2; 2,240 mg H_2O.
5,377 mg Subst.: 1,796 mg Pt.
$C_{10}H_{28}N_2Cl_6Pt$ (584,21):
Ber.: 20,54 C; 4,83 H; 33,42 Pt.
Gef.: 20,8 C; 4,6 H; 33,4 Pt.

3,4-Dimethyl-metoxazin-tetrahydrid.



4 g 3-Methylamino-butanol-(1) werden in 5 g 35%iger Formaldehyd-Lösung gelöst, wobei Erwärmung eintritt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Kaliumkarbonat gesättigt und das abgeschiedene Öl im Vakuum destilliert. Es siedet nach einem geringen Vorlauf zwischen 40 und 45° bei 20 mm Druck. Etwa 1 g geht höher über und ist nicht einheitlich. Die stark alkalisch reagierende Base löst sich in Wasser und organischen Lösungsmitteln.

Salzsaures Salz:

Aus einer Lösung von 1 g Base in 20 ccm absolutem Äther fällt das Salz beim Einleiten von Chlorwasserstoff pulverig aus. Es ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer in Azeton.

---

[16]) Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 3429 (1909).

Aus letzterem läßt es sich nach Zusatz von wenig Alkohol umkristallisieren; Nadeln vom Schmelzpunkt 175°. Ausbeute 70%.

Analyse nach dem Trocknen bei 50° im Hochvakuum:

4,235 mg Subst.: 7,365 mg CO_2; 3,500 mg H_2O.

3,256 mg Subst.: 0,252 ccm N (22°; 771 mm).

$C_6H_{14}ONCl$ (151,58):

Ber.: 47,50 C; 9,31 H; 9,24 N.

Gef.: 47,4 C; 9,3 H; 9,1 N.

Jodmethylat.

Zu einer Lösung von 1 g Base in 3 ccm Essigester gibt man 1,5 g Methyljodid. Nach mehrstündigem Stehen in Eis wird das Jodmethylat abgesaugt und aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Es ist leicht löslich in Wasser und Alkohol. Es zersetzt sich ziemlich leicht, wobei Formaldehyd-Geruch auftritt. Weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 223—225° (Zersetzung).

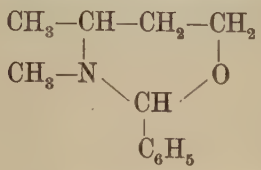
3,368 mg Subst.: 1,665 mg J.

$C_7H_{16}ONJ$ (257,06):

Ber.: 49,38 J.

Gef.: 49,4 J.

2-Phenyl-3,4-dimethyl-metoxazin-tetrahydrid.



Die Lösung von 3,5 g 3-Methylamino-butanol-(1) in 4 g Benzaldehyd wird eine halbe Stunde lang auf 60—70° erwärmt. Nach dem Erkalten gibt man 15 ccm Äther hinzu und schüttelt dreimal mit 5 g Wasser. Der Ätherrückstand liefert bei der Destillation neben einem geringen Vorlauf und einem größeren Nachlauf bei 131—135°/19 mm ein farbloses, alkalisch reagierendes Öl, das in

Wasser unlöslich ist. Die Base ist ziemlich zersetzlich und spaltet schon beim Stehen Benzaldehyd ab. Die Ausbeute beträgt 60% der Theorie.

Salzsaures Salz:

Das Salz wird durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die Lösung von 1 g Base in 20 ccm Äther gewonnen. Nach dem Waschen mit Essigester und Umkristallisieren aus Azeton ist es leicht löslich in Alkohol, schwerer in Azeton und schmilzt bei 173—174°.

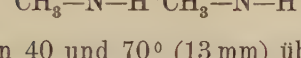
2,778 mg Subst.: 0,145 ccm (23°; 776 mm).

$C_{12}H_{18}ONCl$ (227,60):

Ber.: 6,15 N.

Gef.: 6,2 N.

1,3-Bis-methylamino-butan.



Der zwischen 40 und 70° (13 mm) übergehende Teil des bei der Darstellung von 3-Methylamino-butanol-(1) erhaltenen Vorlaufes wird in dem gleichen Volumen absoluten Alkohols gelöst und mit soviel einer konzentrierten absolut-alkoholischen Oxalsäure-Lösung versetzt, wie zur Gewinnung des neutralen oxalsauren 1,3-Bis-methylamino-butans nötig ist. Die Base ist in dem aus salzsaurem Methylamin und Crotonaldehyd erhaltenen Rohkondensationsprodukt zu 8—10% enthalten. Nach dem Stehen über Nacht wird das abgeschiedene Oxalat, das in Wasser sehr leicht löslich, in absolutem Alkohol unlöslich ist, abgesaugt und aus 80%igem Alkohol umkristallisiert. Es schmilzt bei 190 bis 190,5° unter Zersetzung.

4,693 mg Subst.: 6,995 mg CO_2; 2,800 mg H_2O.
4,888 mg Subst.: 7,280 mg CO_2; 2,980 mg H_2O.
4,900 mg Subst.: 7,290 mg CO_2; 2,870 mg H_2O.

3,372 mg Subst.: 0,271 ccm N (20°; 750 mm).
2,896 mg Subst.: 0,235 ccm N (24°; 758 mm).

$C_{10}H_{20}O_8N_2$ (296,17):

Ber.: 40,52 C; 6,80 H; 9,46 N.
Gef.: 40,8 C; 6,7 H; 9,2 N;
40,6 C; 6,8 H.
40,6 C; 6,6 H; 9,3 N.

Die Base wird aus dem Oxalat durch 15%ige Kalilauge in Freiheit gesetzt und stellt ein bei 53—54° (13 mm) bzw. 157—158° (760 mm) siedendes farbloses Öl dar, das stechend riecht und mit Wasser und mit organischen Lösungsmitteln mischbar ist.

Titration der Base:

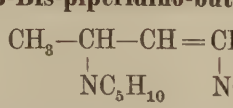
0,1407 g Substanz, mit einigen ccm Wasser gemischt, gebrauchen zur Neutralisation 22,78 ccm n/1 Salzsäure, Methylrot als Indikator (berechnet 24,21 ccm); das entspricht einem Äquivalentgewicht von 61,8, demnach für die zweisäurige Base einem Molgewicht von 123,6 (116,1).

Salzsaures Salz:

Beim Eindampfen der Titrationsflüssigkeit hinterbleibt das salzsaure Salz in Form von langen farblosen Nadeln, die in Azeton unlöslich, in absolutem Alkohol schwer löslich sind; aus letzterem umkristallisiert und bei 90—100° getrocknet, schmilzt die etwas hygroskopische Substanz bei 186—187°.

Kondensation von Crotonaldehyd mit freiem Piperidin.

1,3-Bis-piperidino-buten (Δ 1,2).



Zu 21,3 g (1/4 Mol) Piperidin gibt man unter Kühlung allmählich 8,7 g (1/8 Mol) frisch destillierten Crotonaldehyd, so daß

die Temperatur 40° nicht überschreitet. Die zunächst klare Lösung trübt sich alsbald unter Wasserabscheidung. Nach Zugabe von 5—10 g Kaliumkarbonat läßt man über Nacht stehen und filtriert darauf das sirupdicke Öl angewärmt durch ein Filter. Die Kondensation verläuft nahezu quantitativ. Die schwach gelb gefärbte Base ist mit Wasser nicht mischbar. Beim Versuch, sie im Vakuum zu destillieren, tritt ab 130° Badtemperatur Zersetzung ein. Die Substanz wird mit der zehnfachen Menge Wasser gewaschen, mit einigen Körnchen Kaliumkarbonat versetzt und über Schwefelsäure getrocknet. Man bekommt dann ein Analysenergebnis, aus dem hervorgeht, daß die Verbindung zwei Piperidinreste enthält und sauerstoffrei ist.

0,1190 g Subst.: 0,3261 g CO_2; 0,1250 g H_2O.
0,1252 g Subst.: 13,05 ccm N (17°; 763 mm).

$C_{14}H_{26}N_2$ (222,22):

Ber.: 75,60 C; 11,79 H; 12,61 N.
Gef.: 74,7 C; 11,7 H; 12,3 N.

Neutralisiert man 1 g Base mit verdünnter Salzsäure, so tritt — besonders beim Erwärmen — deutlicher Geruch nach Crotonaldehyd auf; aus dem beim Eindunsten hinterbleibenden Rückstand gewinnt man das gesamte Piperidin als salzsaures Salz wieder (Schmelz- und Mischschmelzpunkt 235°).

Versetzt man die Mischung von 1 g Base mit 1 ccm Alkohol mit einer konzentrierten alkoholischen Lösung von Pikrolonsäure, so scheidet sich in reichlicher Menge pikrolonsaures Piperidin ab. Smp. 245°. Der Mischschmelzpunkt mit einem Vergleichspräparat zeigt keine Depression.

Thermische Zersetzung:

8 g Base werden im Claisen-Kolben bei gut gekühlter Vorlage unter 80 mm Druck erhitzt. Zwischen 130 und 140° Badtemperatur gehen unter starker Dunkelfärbung des Kolbeninhaltes 3 g farblos über. Bei weiterer Zunahme des Vakuums sieden zwischen 90 und 100° (17 mm) noch etwa 3 g eines gelb gefärbten

Öles. 2 g bleiben als Harz zurück. Die erste Fraktion besteht aus Piperidin; der hochsiedende Anteil stellt das unten beschriebene 3-Methyl-1-piperidino-allen dar.

Katalytische Hydrierung:

Die Mischung von 10 g 1,3-Bis-piperidino-buten (Δ 1, 2) mit 15 ccm Methanol wird nach Zugabe von Platinoxyd katalytisch hydriert. Die Wasserstoffaufnahme kommt zum Stillstand, nachdem 1165 ccm (= rund 1 Mol) aufgenommen sind. Bei der Destillation des Hydrierungsproduktes erhält man neben 1,5 g Piperidin und 1 g eines nicht einheitlichen Zwischenlaufes reichlich 7 g eines bei 159—160° und 18 mm Druck siedenden dicken, basischen Öles. Dieses stellt das reine 1,3-Bispiperidino-butan dar, das früher beschrieben wurde. Der Mischschmelzpunkt der bromwasserstoffsauren Salze zeigt keine Depression (272—275°).

Reduktion mit Natriumamalgam:

10 g 1,3-Bis-piperidino-buten läßt man vorsichtig zu 15 g 25%iger Salzsäure, die sich in einer Kältemischung befinden, zutropfen. Nach Zusatz von 15 ccm Wasser wird der Ansatz mit 5 g Natrium in Form von 4%igem Amalgam unter den bei der Darstellung von 3-Piperidino-butanol-(1) angegebenen Bedingungen reduziert und darauf — ohne vorher eingeengt zu werden — ebenso aufgearbeitet. Bei der Destillation erhält man neben 3,8 g Piperidin und viel Harz (3 g) etwa 2,8 g einer zwischen 100 und 130° im Vakuum übergehenden Fraktion, die zum größten Teil aus 3-Piperidino-butanol-(1) besteht. Die Ausbeute beträgt rund 25% der Theorie. Die Identifizierung geschah durch die Nitrobenzoylverbindung (Schmelz- und Mischschmelzpunkt 176°).

Bromierung:

Läßt man zu der Mischung von 2,2 g 1,3-Bis-piperidino-buten (Δ 1, 2) mit 20 g Chloroform eine solche von 1,6 g Brom mit 10 g Chloroform aus der Feinbürette langsam zutropfen, so daß die Temperatur 0° nicht überschreitet, dann wird nach anfänglicher Entfärbung des Broms das Bromierungsprodukt immer dunkler

und hinterbleibt schließlich nach dem Verdunsten des Lösungsmittels als ein schwarzes Harz, das mit wenigen farblosen Kristallnädelchen durchsetzt ist; es wurde nicht weiter aufgearbeitet.

3-Methyl-1-piperidino-allen.

$$CH_3—CH=C=CH$$
$$\quad\quad\quad

$C_9H_{15}N$ (137,13):

Ber.: 78,76 C; 11,02 H; 10,22 N.
Gef.: 78,2 C; 11,0 H; 10,5 N.
79,3 C; 11,2 H;
10,5 N.

Titration: I. 0,3962 g Subst.: gebrauchen 2,71 ccm n/1 HCl.
II. 0,3197 g Subst.: gebrauchen 2,32 ccm n/1 HCl.
(Indikator: Methylorange).

Demnach beträgt das Äquivalentgewicht:
I. 136,2; II. 137,3 (berechnet 137,13).

Goldsalz:

Zu der eisgekühlten Lösung von 1,5 g Base in 1 g 25%iger Salzsäure tropft man 15%ige Goldchlorid-Lösung bis zur Beendigung der Fällung. Das Goldsalz wird beim Reiben in der Kälte fest und bildet nach dem Umkristallisieren aus 15%iger Salzsäure große gelbe Prismen. Der Schmelzpunkt liegt bei 91°. Der Mischschmelzpunkt mit dem eingangs beschriebenen Goldsalz $C_9H_{15}N \cdot H\,Au\,Cl_4$ zeigte keine Depression.

Spaltung der Base:

1,5 g Base werden mit n/1 Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt und etwa 10 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt. Zu der einen Hälfte der Lösung gibt man nach dem Abkühlen eine konzentrierte wäßrige Lösung von 1,5 g Methon; die andere Hälfte schüttelt man zweimal mit dem doppelten Volumen Äther aus und dampft den wäßrigen Anteil auf dem Wasserbad ein; es hinterbleiben etwa 0,6 g salzsaures Piperidin (Schmelz- und Mischschmelzpunkt 236—237°). Aus dem Methon-Ansatz scheidet sich ein öliges, nach zwei Tagen fest werdendes Produkt ab, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol weiße Nadeln bildet. Smp. 182—183°; Mischschmelzpunkt mit Crotonaldimethon: 180—182°[17]).

[17]) Vorländer, Ztschr. f. anal. Chem. **77**, 252 [1929].

Bromierung:

Zu einer Mischung von 0,7 g Base mit 10 ccm Chloroform, deren Temperatur durch eine Kältemischung unter 0° gehalten wird, läßt man eine solche von 1,6 g Brom mit 20 ccm Chloroform aus der Feinbürette zutropfen. Während die Bromlösung zunächst entfärbt wird, nimmt das Reaktionsprodukt im weiteren Verlauf der Bromierung eine dunkle Farbe an; beim Eindunsten hinterbleibt ein dunkelrotes Harz.

Versuch einer Dien-Synthese:

Gibt man zu einer konzentrierten Lösung von 1,2 g Maleinsäureanhydrid in trockenem Benzol eine Mischung von 1,4 g Base mit 2,0 g des gleichen Lösungsmittels, so tritt Erwärmung ein, und nach zweitägigem Stehen hat sich eine dicke braune Schicht abgesetzt; es gelang nicht, daraus Maleinsäure oder ein anderes kristallisiertes Produkt zu isolieren.

Reduktion mit Natrium-Amalgam:

Die unter guter Kühlung bereitete Lösung von 13,5 g Base in 15,0 g 20%iger Salzsäure wird mit 200 g 5%igem Natrium-Amalgam reduziert, wobei sie durch Zugabe 20%iger Salzsäure stets sauer und ihre Temperatur unter + 10° gehalten wird. Nach Beendigung der Reduktion, die unter starkem Aufschäumen erfolgt, wird der Ansatz mit 50%iger Kalilauge deutlich alkalisch gemacht und nach dem Sättigen mit Kaliumkarbonat erschöpfend ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge werden nach dem Trocknen über Kaliumkarbonat abgedunstet und hinterlassen 12 g ziemlich dickes basisches Öl, das bei der Destillation unter 12 mm Druck folgende Fraktionen liefert:

I. Bis 65° 5 g,
II. 65—130° 1,5 g,
III. 130—170° 3 g eines dicken Öles.

Fraktion I besteht zu zwei Dritteln aus Piperidin; Fraktion II und III lassen bei erneuter Destillation keine einheitlichen Produkte

erkennen; insbesondere gelingt es nicht, in der Fraktion II 3-Piperidino-butanol-(1) nachzuweisen.

Katalytische Hydrierung:

10,0 g der frisch destillierten Base werden ohne Zusatz eines Lösungsmittels bei 30° mit Platinoxyd in der Ente geschüttelt. Es werden je nach dem Reinheitsgrad des Ausgangsstoffes 1½ bis 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Das Hydrierungsprodukt läßt sich bei gewöhnlichem Druck destillieren. Nach einem aus Piperidin bestehenden Vorlauf von 10% siedet es zu etwa 75% zwischen 168 und 172°. Bei der Rektifikation geht es zwischen 170 und 172° über. Die Base ist mit dem bereits oben erhaltenen 1-Piperidino-butan identisch.

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Mannich ausgeführt. Es sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer für die ständige Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung und das Wohlwollen, das er mir stets entgegenbrachte, ergebenst zu danken.

Zugleich möchte ich nicht versäumen, Herrn Privat-Dozent Dr. Th. Boehm für das Interesse, das er mir und meiner Arbeit zuteil werden ließ, meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 23. Januar 1906 wurde ich, Karl Roth, als Sohn des Apothekenbesitzers Wilhelm Roth und seiner Ehefrau Marie, geb. Schreiber, zu Lebus a. d. O. geboren. Ich besuchte das Staatliche Friedrichsgymnasium in Frankfurt a. d. O., das ich Ostern 1924 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um Pharmazie und Chemie zu studieren. Meine praktische Ausbildung als Apotheker erhielt ich in Lebus, Hamburg und Breslau. Ich studierte an den Universitäten in Leipzig und München und bestand in München am 30. April 1930 das pharmazeutische Staatsexamen. Hierauf ging ich an die Universität Berlin, bestand dort im Juni 1930 das erste und im April 1931 das zweite chemische Verbandsexamen. Im Mai 1931 begann ich im Pharmazeutischen Institut die vorliegende Dissertation, die ich im Oktober 1932 beendete.